

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85671 A2

PCT

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 237/28,
C07D 217/22, 309/04, 401/12, 405/12

12169 Berlin (DE). MENRAD, Andreas [DE/DE]; Aller-
strasse 7, 16515 Oranienburg (DE). ERNST, Alexander
[DE/DE]; Ansbacher Strasse 60, 10777 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05168

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2001 (07.05.2001)

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 484.4 9. Mai 2000 (09.05.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

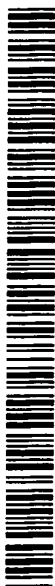
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KRÜGER, Martin
[DE/DE]; Heerrufer Weg 7a, 13465 Berlin (DE). HUTH,
Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, 12437 Berlin (DE).
PETROV, Orlin [BG/DE]; Friedrichshaller Strasse 7b,
14199 Berlin (DE). SEIDELMANN, Dieter [DE/DE];
Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE). THIERAUCH,
Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin
(DE). HABEREY, Martin [DE/DE]; Steinstrasse 1,

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



Best Available Copy

WO 01/85671 A2

(54) Title: ANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: ANTHRANYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to substituted anthranyl amides, to their use as medicaments, for treating diseases caused by persistent angiogenesis, and to their intermediate products for producing the anthranyl amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranylamide beschrieben.

Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel

Die Erfindung betrifft substituierte Anthranylamide und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente
5 Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranylamide.

Persistente Angiogenese kann die Ursache für verschiedene Erkrankungen wie Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
10 Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropathie, maligne Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen und Artherosklerose sein
15 oder zu einer Verschlimmerung dieser Erkrankungen führen.

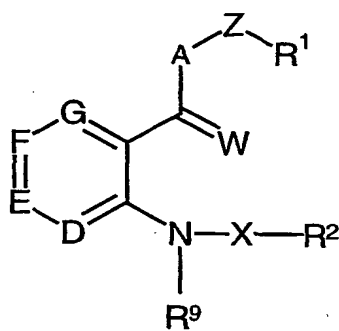
Eine direkte oder indirekte Inhibition des VEGF-Rezeptors (VEGF = vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor) kann zur Behandlung derartiger Erkrankungen und anderer VEGF-induzierter pathologischer Angiogenese und vaskularer
20 permeabler Bedingungen, wie Tumor-Vaskularisierung, verwendet werden. Beispielsweise ist bekannt, daß durch lösliche Rezeptoren und Antikörper gegen VEGF das Wachstum von Tumoren gehemmt werden kann.

Die persistente Angiogenese wird durch den Faktor VEGF über seinen Rezeptor
25 induziert. Damit VEGF diese Wirkung entfalten kann ist es nötig, daß VEGF am Rezeptor bindet und eine Tyrosinphosphorylierung hervorgerufen wird.

Es wurde nun gefunden, daß Verbindungen der allgemeinen Formel I

30

2



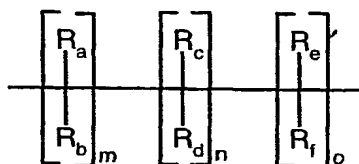
in der

5 A
W

Z

10

für die Gruppe =NR⁷ steht,
für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die
Gruppe =NR⁸ steht,
für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder die
Gruppe



m, n und o

15 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f

steht,
für 0 – 3 stehen,
unabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor,
C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹¹ stehen und/ oder R_a
und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit R_e und/
oder R_f eine Bindung bilden können, oder bis zu zwei der
Reste R_a-R_f eine Brücke mit je bis zu 3 C-Atomen zu R¹
oder zu R⁷ schließen können,

20

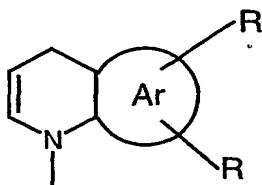
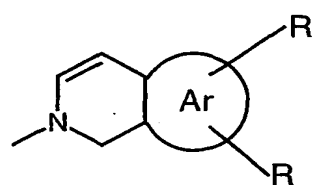
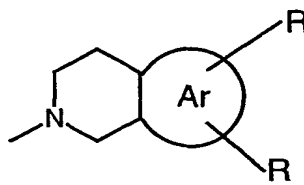
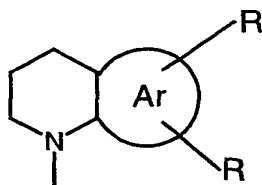
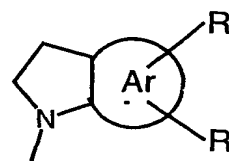
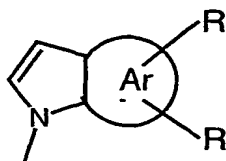
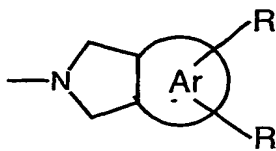
R¹

für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl; und/ oder
NR¹²R¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes
C₁₋₁₂-Alkyl oder C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein-
oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-

25

ERSATZBLATT (REGEL 26)

- Alkyl und/ oder $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
- 5 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
- 10 D N oder C-R^3 ,
 15 E N oder C-R^4 ,
 F N oder C-R^5 und
 G N oder C-R^6 bedeuten, wobei
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
- 20 R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht oder mit $\text{R}_a\text{-R}_f$ von Z oder zu R^1 eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet,
 $\text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ und R^{11} für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen,
- 25 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze, eine Tyrosinphosphorylierung bzw. die persistente Angiogenese stoppen und damit das Wachstum und ein Ausbreiten von Tumoren verhindern.
- 30 Falls R^7 eine Brücke zu R^1 bildet, entstehen Heterocyclen, an die R^1 ankondensiert ist. Beispielsweise seien genannt:



5

Stellen R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_f unabhängig voneinander Wasserstoff oder C_{1-4} Alkyl dar, so bildet Z eine Alkylkette.

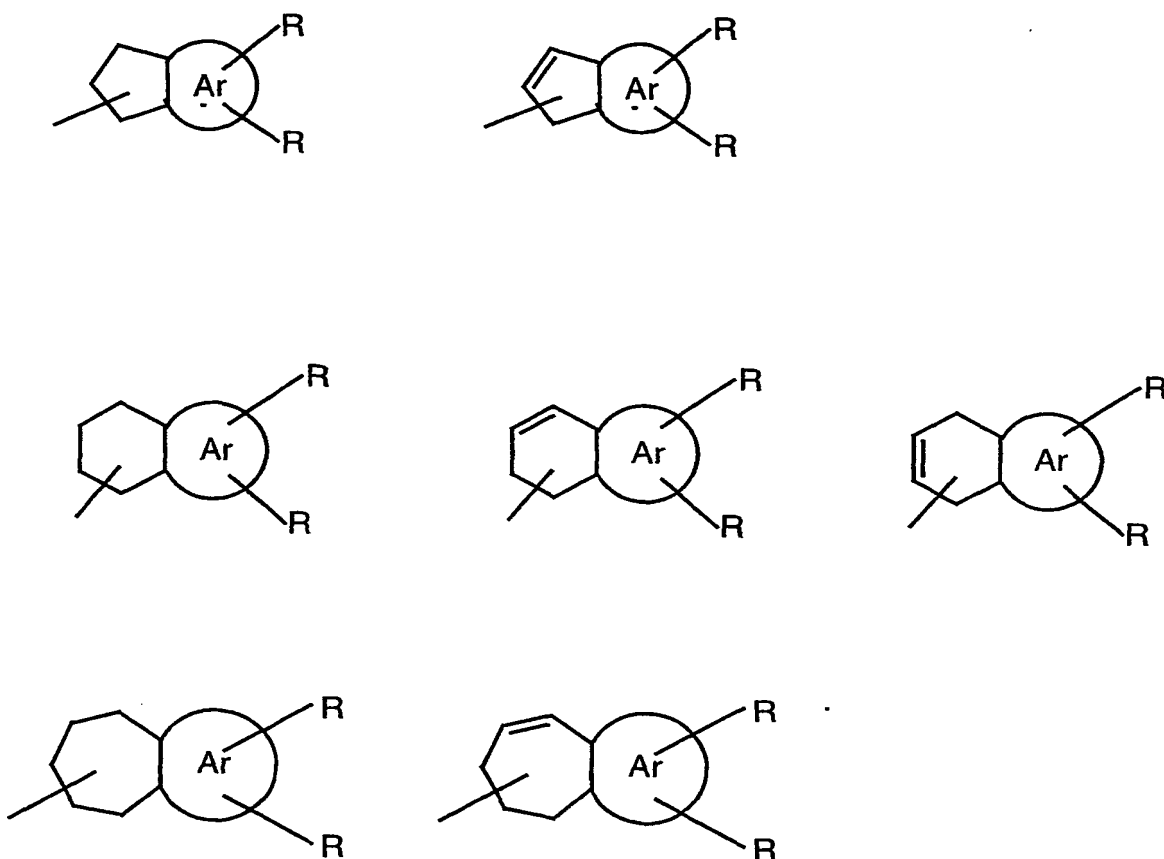
Bilden R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c und/ oder R_d mit R_e und/ oder R_f eine Bindung, so steht Z für eine Alkenyl- oder Alkynylkette.

10

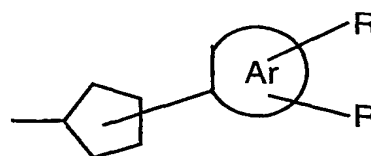
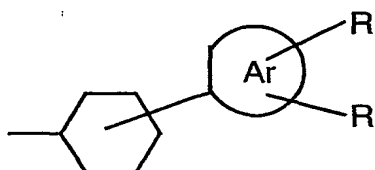
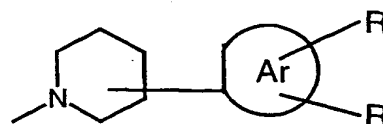
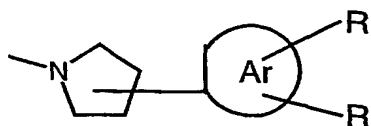
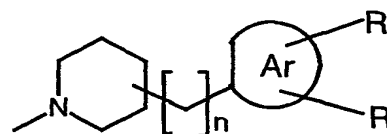
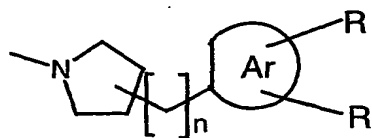
Bilden $R_a - R_f$ eine Brücke mit sich selbst, so stellt Z eine Cycloalkyl- oder Cycloalkenylgruppe dar.

15

Bilden bis zu zwei der Reste $R_a - R_f$ eine Brücke mit bis zu 3 C-Atomen zu R^1 aus, so ist Z zusammen mit R^1 ein benzo- oder hetaryl kondensiertes (Ar) Cycloalkyl. Beispielsweise seien genannt:



- 5 Schließt einer der Reste $R_a - R_f$ zu R^7 eine Brücke, so bildet sich ein Stickstoffheterozyklus, der durch eine Gruppe von R^1 getrennt sein kann. Beispielsweise seien genannt:



Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie

5 beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, Pentyl, Isopentyl oder Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl zu verstehen.

Unter Cycloalkyl sind monocyclische Alkylringe wie Cyclopropyl, Cyclobutyl,

Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl oder Cyclodecyl,

10 aber auch bicyclische Ringe oder tricyclische Ringe wie zum Beispiel Adamantanyl zu verstehen.

Unter alicyclischen Ketonen sind monocyclische Ketone wie Cyclopropanon,

Cyclobutanon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, Cycloheptanon sowie deren Oxime

15 zu verstehen, wobei der Anknüpfungspunkt nicht festgelegt ist.

Unter Cycloalkenyl ist jeweils Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl,

Cycloheptenyl, Cyclooctenyl, Cyclononenyl oder Cyclodecenyl zu verstehen,

wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den

20 Einfachbindungen erfolgen kann.

Die Alicyclischen Alkyl, Alkenylverbindungen sowie Ketone können jeweils ein oder mehrfach durch Halogen, Hydroxy, C₁₋₄-Alkoxy oder C₁₋₄-Alkyl substituiert sein.

5

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt und enthalten 2 - 6, bevorzugt 2 - 4 C-Atome. Beispielsweise seien die folgenden Reste genannt:

10 Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl, But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

Der Arylrest hat jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatome wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl.

15

Der Heteroarylrest kann jeweils benzokondensiert sein. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

20

Der Aryl- und der Heteroarylrest kann jeweils 1-, 2- oder 3-fach gleich oder verschieden substituiert sein mit Hydroxy, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl.

25

Unter nicht aromatischen Heterocyclen sind 4-8 gliedrige Heterocyclen zu verstehen die ein oder mehrere Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff oder Schwefel enthalten. Als 4-Ringe seien beispielsweise genannt: Oxetan, Azetidin. Als 5-Ringe seien beispielsweise genannt: Tetrahydrofuran, Tetrahydrothiophen, Pyrrolin, Pyrrolidin, Oxazolidin, Imidazolidin. Als 6-Ringe seien beispielsweise genannt: Tetrahydropyran, Dihydropyran, Tetrahydrothiopyran, Piperidin, Dihydropyridin, Hexahydropyrimidin. Als 7-Ringe seien beispielsweise genannt: Hexahydrooxepin, Hexahydroazepin, Hexahydrodiazepin, Hexahydrothiepin.

30

Die nicht aromatischen Heterocyclen können jeweils durch Hydroxy, Oxo, Halogen, C₁₋₄-Alkoxy, mit C₁₋₄-Alkyl, ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C₁₋₄-Alkyl substituiert sein.

5

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin, Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-Base, 1-Amino-2,3,4-butantriol.

10

Ist eine basische Funktion enthalten sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Fumarsäure u.a.

15

Bevorzugte Verbindungen sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

- | | |
|----------------|--|
| A | für die Gruppe =NR ⁷ steht, |
| 20 W | für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe =NR ⁸ steht, |
| Z | für eine Bindung steht, |
| R ¹ | für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder |
| 25 | mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder, Hetaryl steht, |
| 30 | |
| X | für C ₁₋₆ -Alkyl steht, |

5	R^2	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
	D	N oder $C-R^3$,
	E	N oder $C-R^4$,
	F	N oder $C-R^5$ und
10	G	N oder $C-R^6$ bedeuten, wobei
	R^3, R^4, R^5 und R^6	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl stehen,
15	R^7	für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
	R^8 und R^9	für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen und
	R^{12} und R^{13}	für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.
20	Als ganz besonders wertvoll haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der	
	A	für die Gruppe $=NR^7$ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
25	Z	für eine Bindung steht,
	R^1	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit
30		

		Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
5	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Acyl, Amino, C ₁₋₆ -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C ₃₋₁₀ Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
10	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder
15		gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht ,
	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht und
20	R ¹² und R ¹³	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.

		Ebenfalls von besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen
25	Formel I, in der	
	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
30		Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -

- 5 Alkyl und/ oder $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ substituiertes C_{3-10} -Cycloalkyl
oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy,
Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit
Halogen substituiertes C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder
Hetaryl steht,
- 10 X
 R^2 für C_{1-6} -Alkyl steht,
unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach
mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Acyl, Amino,
 C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte
 C_{3-10} Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht
aromatische Heterocyclen bedeutet und
- 15 D $\text{C}-\text{R}^3$,
E $\text{C}-\text{R}^4$,
F $\text{C}-\text{R}^5$ und
G $\text{C}-\text{R}^6$ bedeuten, wobei
 $\text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ und R^6 für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder
20 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen
substituiertes C_{1-6} -Alkoxy, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Carboxyalkyl
stehen,
- R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht ,
 R^9 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht und
25 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring
bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann,
sowie deren Isomeren und Salze.

- 30 Von ganz besonderem Interesse sind solche Verbindungen der allgemeinen
Formel I, in der
- A für die Gruppe $=\text{NR}^7$ steht,
W für Sauerstoff steht,
Z für eine Bindung steht,

- R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen und/ oder
 Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder Isochinolinyl steht,
 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
 5 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxycarbonyl, C_{1-6} -Alkylendioxy oder
 Phenyl substituiertes Cyclohexyl, Piperidinyl oder
 Oxocyclohexyl bedeutet und
 10 D $C-R^3$,
 E $C-R^4$,
 F $C-R^5$,
 G $C-R^6$ bedeuten, wobei
 R^3, R^4, R^5 und R^6 für Wasserstoff stehen und
 15 R^7 und R^9 für Wasserstoff stehen,
 sowie deren Isomeren und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen verhindern eine Phosphorylierung, d. h.
 bestimmte Tyrosinkinasen können selektiv inhibiert werden, wobei die persistente
 20 Angiogenese gestoppt werden kann. Somit wird beispielsweise das Wachstum
 und die Ausbreitung von Tumoren unterbunden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I beinhalten auch
 die möglichen tautomeren Formen und umfassen die E- oder Z-Isomeren oder,
 25 falls ein chirales Zentrum vorhanden ist, auch die Racemate und Enantiomeren.

Die Verbindungen der Formel I sowie deren physiologisch verträglichen Salze sind
 auf Grund ihrer inhibitorischen Aktivität in Bezug auf Phosphorylierung des VEGF-
 Rezeptors als Arzneimittel verwendbar. Auf Grund ihres Wirkprofils eignen sich die
 30 erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung von Erkrankungen, die durch
 eine persistente Angiogenese hervorgerufen oder gefördert werden.

Da die Verbindungen der Formel I als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT identifiziert werden, eignen sie sich insbesondere zur Behandlung von solchen Krankheiten, die durch die über den VEGF-Rezeptor ausgelöste persistente
5 Angiogenese oder eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität hervorgerufen oder gefördert werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist auch die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und
10 FLT.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Arzneimittel zur Behandlung von Tumoren bzw. deren Verwendung.

15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen können entweder alleine oder in Formulierung als Arzneimittel zur Behandlung von Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskuläres Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,
20 thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

25 Bei der Behandlung von Verletzungen des Nervengewebes kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen eine schnelle Narbenbildung an den Verletzungsstellen verhindert werden, d. h. es wird verhindert, daß die Narbenbildung eintritt, bevor die Axone wieder Verbindung miteinander aufnehmen. Damit würde eine Rekonstruktion der Nervenverbindungen
30 erleichtert.

Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Derartige Arzneimittel, deren Formulierungen und Verwendungen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

- 5 Die Erfindung betrifft ferner die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
- 10 Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose und Verletzungen des Nervengewebes.
- 15 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

- Zur Verwendung der Verbindungen der Formel I als Arzneimittel werden diese in
- 20 die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die pharmazeutischen Präparate
- 25 können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer.
- 30 Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wäßrige Lösungen der aktiven Verbindungen in polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch Mischungen davon sowie Liposome oder deren Bestandteile verwendet werden.

5

Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff oder bei Bedarf ein oder mehrere Geschmacksstoffe beigelegt ist.

10

Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.

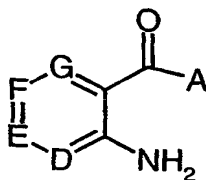
15

Die oben beschriebenen Formulierungen und Darreichungsformen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

20

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt nach an sich bekannten Methoden. Beispielsweise gelangt man zu Verbindungen der Formel I dadurch, daß man

a) eine Verbindung der Formel II



25

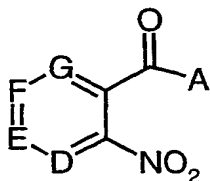
II

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff oder C_{1-4} -Alkyl oder C_{1-4} -Acyl ist, zuerst das Amin alkyliert und dann COA in ein Amid überführt, oder NH_2 in Halogen überführt, A in ein Amid überführt und Halogen in das entsprechende Amin überführt sowie gegebenenfalls eine

Schutzgruppe abspaltet, ein Amin acyliert oder ein Keton reduziert, es in ein Oxim verwandelt oder unter Ringaufweitung in ein Amid oder Laktam überführt.

oder

- 5 b) eine Verbindung der Formel III



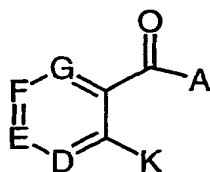
III

worin D bis G die obige Bedeutung haben und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13}

- 10 Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, COA in ein Amid überführt, die Nitrogruppe zum Amin reduziert und dann alkyliert.

oder

- c) eine Verbindung der Formel IV

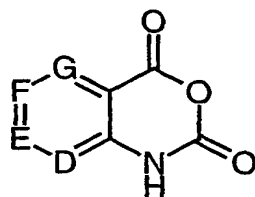


IV

worin D bis G die obige Bedeutung haben und K Hydroxy oder Halogen bedeutet und A Halogen oder OR^{13} ist, wobei R^{13} Wasserstoff, niedrig Alkyl oder Acyl sein kann, K in ein Amin überführt, COA in ein Amid überführt oder, wenn K Hydroxy bedeutet, es in Halogen überführt und dann wie oben weiterverfährt.

- 20 oder

d) eine Verbindung der Formel V zuerst alkyliert und dann das Anhydrid in das Amid überführt.



V

Die Reihenfolge der Schritte kann in allen Fällen vertauscht werden.

- 5 Die Amidbildung erfolgt nach literaturbekannten Methoden.
Zur Amidbildung kann man von einem entsprechenden Ester ausgehen. Der Ester wird nach J. Org. Chem. 1995, 8414 mit Aluminiumtrimethyl und dem entsprechenden Amin in Lösungsmitteln wie Toluol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umgesetzt. Enthält das Molekül zwei
- 10 Estergruppen, werden beide in das gleiche Amid überführt.

Beim Einsatz von Nitrilen statt des Esters erhält man unter analogen Bedingungen Amidine.

- 15 Zur Amidbildung stehen aber auch alle aus der Peptidchemie bekannten Verfahren zur Verfügung. Beispielsweise kann die entsprechende Säure in aprotischen polaren Lösungsmitteln wie zum Beispiel Dimethylformamid über eine aktiviertes Säurederivat, zum Beispiel erhältlich mit Hydroxybenzotriazol und einem Carbodiimid wie zum Beispiel Diisopropylcarbodiimid oder auch mit
- 20 vorgebildeten Reagenzien wie zum Beispiel HATU (Chem. Comm. 1994, 201) oder BTU, bei Temperaturen zwischen 0°C und dem Siedepunkt des Lösungsmittels mit dem Amin umgesetzt werden. Für die Amidbildung kann auch das Verfahren über das gemischte Säureanhydrid, das Säurechlorid, das Imidazolid oder das Azid eingesetzt werden. Bei Umsetzungen des Säurechlorids
- 25 ist als Lösungsmittel Dimethylacetamid bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 80-100°C bevorzugt.

Sollen verschiedene Amidgruppen in das Molekül eingeführt werden, muss beispielsweise die zweite Estergruppe nach der Erzeugung der ersten

Amidgruppe in das Molekül eingeführt und dann amidiert werden oder man hat ein Molekül in dem eine Gruppe als Ester, die andere als Säure vorliegt und amidiert die beiden Gruppen nacheinander nach verschiedenen Methoden.

5

Thioamide sind aus den Anthranilamiden durch Umsetzung mit Diphosphadithianen nach Bull Soc.Chim.Belg. 87, 229,1978 oder durch Umsetzung mit Phosphorpentasulfid in Lösungsmitteln wie Pyridin oder auch ganz ohne Lösungsmittel bei Temperaturen von 0°C bis 200°C zu erhalten.

10

Die Reduktion der Nitrogruppe wird in polaren Lösungsmitteln bei Raumtemperatur oder erhöhter Temperatur durchgeführt. Als Katalysatoren für die Reduktion sind Metalle wie Raney-Nickel oder Edelmetallkatalysatoren wie Palladium oder Platin oder auch Palladiumhydroxid gegebenenfalls auf Trägern geeignet. Statt Wasserstoff können auch zum Beispiel Ammoniumformiat, Cyclohexen oder Hydrazin in bekannter Weise benutzt werden. Reduktionsmittel wie Zinn-II-chlorid oder Titan-(III)-chlorid können ebenso verwendet werden wie komplexe Metallhydride eventuell in Gegenwart von Schwermetallsalzen. Als Reduktionsmittel ist auch Eisen nutzbar. Die Reaktion wird dann in Gegenwart einer Säure wie z.B. Essigsäure oder Ammoniumchlorid gegebenenfalls unter Zusatz eines Lösungsmittels wie zum Beispiel Wasser, Methanol, Eisen/Ammoniak etc. durchgeführt. Bei verlängerter Reaktionszeit kann bei dieser Variante eine Acylierung der Aminogruppe eintreten.

15

20

25

Wird eine Alkylierung einer Aminogruppe gewünscht, so kann man das Amin einer reduktiven Alkylierung mit Aldehyden oder Ketonen unterwerfen, wobei man in Gegenwart eines Reduktionsmittels wie beispielsweise Natriumcyanoborhydrid in einem geeigneten inerten Lösungsmittel wie zum Beispiel Ethanol bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Wenn man von einer primären Aminogruppe ausgeht, so kann man gegebenenfalls nacheinander mit zwei verschiedenen Carbonylverbindungen umsetzen, wobei man gemischte Derivate erhält [Literatur z.B. Verardo et al. Synthesis (1993), 121; Synthesis (1991), 447; Kawaguchi, Synthesis (1985), 701; Micovic et al. Synthesis (1991), 1043].

30

Es kann vorteilhaft sein, zunächst die Schiffsche Base durch Umsetzung des Aldehyds mit dem Amin in Lösungsmitteln wie Ethanol oder Methanol, gegebenenfalls unter Zugabe von Hilfsstoffen wie Eisessig zu bilden und dann erst
5 Reduktionsmittel wie z. B. Natriumcyanoborhydrid zuzusetzen.

Eine Alkylierung kann man auch dadurch erreichen, daß man nach der Mitsunobu Variante mit einem Alkohol in Gegenwart von beispielsweise Triphenylphosphin und Azodicarbonsäureester umsetzt. Eine Alkylierung der
10 Aminogruppe kann aber auch durch Alkylierungsmittel wie Halogenide, Tosylate, Mesylate oder Triflate erfolgen. Als Lösungsmittel eignen sich beispielsweise polare Lösungsmittel wie Ethanol, Tetrahydrofuran, Acetonitril oder Dimethylformamid. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Triethylamin, DABCO Pyridin oder Kaliumcarbonat kann vorteilhaft sein.

15 Da bei einer freien Aminogruppe die Gefahr einer Doppelalkylierung besteht, kann vorteilhaft Isatosäureanhydrid eingesetzt werden. Mit Basen wie Natriumhydrid aber auch Cäsiumkarbonat in Lösungsmitteln wie Tetrahydrofuran oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels, vorzugsweise bei 60°C, lässt es sich in das Anion
20 überführen, das dann mit dem Alkylierungsmittel weiter umgesetzt wird.

Etherspaltungen werden nach literaturüblichen Verfahren durchgeführt. Dabei kann auch bei mehreren im Molekül vorhandenen Gruppen eine selektive Spaltung erreicht werden. Dabei wird der Ether beispielsweise mit Bortribromid in
25 Lösungsmitteln wie Dichlormethan bei Temperaturen zwischen -100 °C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei -78 °C behandelt. Es ist aber auch möglich, den Ether durch Natriumthiomethylat in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid zu spalten. Die Temperatur kann zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels vorzugsweise bei 150°C liegen. Bei
30 Benzyläthern gelingt die Spaltung auch mit starken Säuren wie zum Beispiel Trifluoressigsäure bei Temperaturen von Raumtemperatur bis zum Siedepunkt.

Die Umwandlung einer Hydroxygruppe, die ortho- oder paraständig zu einem Stickstoff eines 6-Ringhetaryls steht, in Halogen, kann beispielsweise durch

Umsetzen mit anorganischen Säurehalogeniden wie zum Beispiel Phosphoroxychlorid, gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels oder des Säurehalogenids durchgeführt werden.

Die Substitution eines Halogens, Tosylates, Triflates oder Nonaflates, die ortho oder para zu einem Stickstoff in einem 6-gliedrigen Heteroaromaten stehen, gelingt durch Umsetzung mit einem entsprechenden Amin in inerten Lösungsmitteln wie beispielsweise Xylol oder in polaren Lösungsmitteln wie N-Methylpyrrolidon oder Dimethylacetamid bei Temperaturen von 60-170°C. Es ist aber auch Erhitzen ohne Lösungsmittel möglich. Der Zusatz einer Hilfsbase wie Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat oder der Zusatz von Kupfer und/oder Kupferoxid kann vorteilhaft sein. Bei nicht aktivierten Halogenen oder Triflaten ist nach J.org.Chem. 2000,1158 eine Palladium-katalysierte Einführung des Aminteils möglich. Als Base dient vorzugsweise Natrium-t-butylat, als Hilfsligand ein Biphenylphosphin.

Die Einführung der Halogene Chlor, Brom oder Jod über eine Aminogruppe kann beispielsweise auch nach Sandmeyer erfolgen, indem man die mit Nitriten intermediär gebildeten Diazoniumsalze mit Kupfer(I)chlorid oder Kupfer(I)bromid in Gegenwart der entsprechenden Säure wie Salzsäure oder Bromwasserstoffsäure oder mit Kaliumjodid umsetzt.

Wenn ein organischer Salpetrigsäureester benutzt wird, kann man die Halogene z.B. durch Zusatz von Methylenjodid oder Tetrabrommethan einführen in einem Lösungsmittel wie zum Beispiel Dimethylformamid. Die Entfernung der Aminogruppe kann entweder durch Umsetzung mit einem organischen Salpetrigsäureester in Tetrahydrofuran oder durch Diazotierung und reduktive Verkochung des Diazoniumsalzes beispielsweise mit phosphoriger Säure gegebenenfalls unter Zugabe von Kupfer (I) oxid bewerkstelligt werden.

Die Einführung von Fluor gelingt beispielsweise durch Balz-Schiemann-Reaktion des Diazoniumtetrafluorborates oder nach J. Fluor. Chem. 76,1996,59-62 durch

Diazotierung i.G. von HfXPyridin und anschliessende Verkochung gegebenenfalls i.G. einer Fluoridionenquelle wie z.B. Tetrabutylammoniumfluorid.

5

Die Abspaltung von Ketalschutzgruppen erfolgt in bekannter Weise beispielsweise, indem man in einem Lösungsmittel wie Ethanol oder Aceton mit einer wässrigen Säure, vorzugsweise 4N-Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt.

10

Die Abspaltung der t-Butoxycarbonylgruppe erfolgt bekanntermassen dadurch, dass man in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Dioxan oder Ethanol mit einer Säure wie zB 1N-Salzsäure bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Lösungsmittels umsetzt. Es ist auch möglich, die t-BOC-Gruppe mit starken Säuren wie Trifluoressigsäure bei Temperaturen zwischen – 20°C bis zum Siedepunkt, vorzugsweise bei Raumtemperatur abzuspalten. Ein Lösungsmittel wie Methylenchlorid ist nicht unbedingt erforderlich, kann aber vorteilhaft sein.

15

20

Die Reduktion eines Ketons geschieht in bekannter Weise durch ein komplexes Metallhydrid wie beispielsweise Natriumborhydrid oder Lithiumborhydrid in Lösungsmitteln wie Ethanol, Tetrahydrofuran oder Diethylether bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

25

Die Acylierung eines Amins erfolgt in bekannter Weise entweder nach den unter Amidbildung beschriebenen Verfahren oder durch Umsetzung mit aktivierten Säurederivaten wie beispielsweise Säurechlorid oder Säureanhydrid in Lösungsmitteln wie Methylenchlorid, Acetonitril oder Tetrahydrofuran, gegebenenfalls in Gegenwart von Basen wie Triethylamin. Ein Zusatz von

30

katalytischen Mengen Dimethylaminopyridin kann vorteilhaft sein.

Eine Ringaufweitung eines Ketons zum nächsthöheren Laktone kann durch die Bayer Villiger Oxydation, für die eine Reihe von Varianten beschrieben ist, erreicht werden. Das Keton kann zum Beispiel mit einer Persäure wie

m-Chlorperbenzoesäure oder Magnesiummonoperoxyphthalat in Lösungsmitteln wie beispielsweise Methylenchlorid umgesetzt werden. Möglich ist aber auch eine Reaktion mit Wasserstoffperoxid in Ameisensäure oder Natriumperborat in Trifluoressigsäure.

Eine Ringaufweitung des Ketons zum nächsthöheren Laktam kann in bekannter Weise durch eine Schmidt-Reaktion des Ketons oder durch die Beckmann Umlagerung des Oxims erfolgen. Für beide Reaktionen sind eine ganze Reihe von Variationen beschrieben. Bei der Schmidt-Reaktion wird das Keton beispielsweise mit Natriumazid in starken Säuren wie konzentrierter Salzsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure oder Methansulfonsäure ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Acetonitril, Chloroform oder Methylenchlorid umgesetzt.

Bei der Beckmann-Umlagerung wird das Oxim einer Carbonylverbindung mit Säuren wie Polyphosphorsäure oder deren Trimethylsilylester oder mit Lewis-Säuren wie Aluminiumtrijodid oder Eisen(III)chlorid imprägniertem Montmorillonit ohne Lösungsmittel oder in Lösungsmitteln wie Acetonitril bei erhöhter Temperatur umgesetzt. Man kann aber auch das Mesylat oder Tosylat des Oxims herstellen und anschliessend mit Basen wie wässriger Natronlauge oder mit Lewis-Säuren wie Diethylaluminiumchlorid behandeln.

Die Oximbildung erfolgt in bekannter Weise durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Lösungsmitteln wie Ethanol, gegebenenfalls unter Zusatz von Basen, wie Pyridin, Natriumacetat oder wässriger Natronlauge, bei Temperaturen bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels.

Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, jede Form von Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.

Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I mit der äquivalenten Menge oder einem Überschuß einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.

5

Beispiel 1

N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid

10

144mg (1mMol) 3-Aminoisochinolin werden in 10ml absolutem Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss bei 4°C mit 0,5ml einer 2molaren Lösung von Trimethylaluminium in Toluol versetzt und 15 min bei dieser Temperatur gerührt. Anschliessend fügt man 240mg (0,92mMol) 2-(4,4-

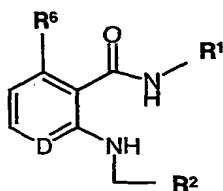
15

Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)-aminobenzoessäuremethylester dazu und erwärmt für 2h auf 120°C Badtemperatur. Der Ansatz wird mit 30ml einer verdünnten Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal mit ca 30ml Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit

20

Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 151mg (39,3% d.Th.) an 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid vom Schmelzpunkt 176,7 °C.

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel 1 werden hergestellt:



5 $D = C-R^3$, $R^3 = H$

Beispiel-Nr.	R^1	R^2	R^6	D	Schmelzpunkt °C
1.1			H	CH	140,4
1.2			H	CH	195,3
1.3			H	CH	83,6
1.4			H	CH	142,2
1.5			H	CH	147,3
1.6			F	CH	< 180 Zers.
1.7			H	CH	.
1.8			H	CH	

BOC= tert.-Butoxycarbonyl

Beispiel 2

5 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-oxocyclohexylmethyl)aminobenzoessäureamid

100mg (0,24mMol) 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4,4-
Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)-aminobenzoessäureamid werden in 15ml Aceton
vorgelegt und mit 1ml 4-N Salzsäure versetzt. Es wird 3h bei Raumtemperatur
10 gerührt. Anschliessend wird der Niederschlag abgesaugt. Der Rückstand wird in
Essigester aufgenommen und mit

1-N Natronlauge ausgeschüttelt. Der unlösliche Rückstand wird abgesaugt. Die
Essigesterphase wird getrocknet, filtriert und eingeeengt. Aus dem abgesaugten
Rückstand und dem Eindampfrückstand der Essigesterphase erhält man 66mg
15 (73%d.Th.) 2-(4,4- N-(Isochinolin-3-yl)-2-(4-
oxocyclohexylmethyl)aminobenzoessäure-amid vom Schmelzpunkt 147,7°C.

Beispiel 3**N-(Indazol-5-yl)-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäureamid**

- 5 235 mg (1mMol) 2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäure werden in 10ml Dimethylformamid mit 266mg (2mMol) 5-Aminoindazol versetzt. Zu dieser Lösung werden unter Argon und Feuchtigkeitsausschluß 253mg (2,5mMol) N-Methylmorpholin und 456mg (1,2mMol) O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-
- 10 tetramethyluroniumhexafluorophosphat hinzugefügt. Diese Mischung wird 3h bei Raumtemperatur gerührt. Man engt am Vakuum ein, nimmt in verdünnter Natriumhydrogenkarbonatlösung auf und extrahiert dreimal mit je 30ml Essigester. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeengt. Der Rückstand wird in Essigester ausgerührt
- 15 und abgesaugt. Das Filtrat wird eingeengt und der Rückstand wird über Kieselgel mit Methylenchlorid:Ethanol=10:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 124mg (35% d.Th.) an N-(Indazol-5-yl)-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäureamid vom Schmelzpunkt 173,6°C.

Beispiel 4**N-Trifluormethyl 2-(cyclohexylmethylamino)benzoesäureamid**

- 5 259mg (1mMol) –Cyclohexylmethylaminonicotinsäuerethylester werden in 5ml N-Methylpyrrolidon mit 161mg (1mMol) 3-Trifluormethylanilin versetzt und 3h auf 150 °C Badtemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird dann am Vakuum abgezogen und der Rückstanf über Kieselgel mit Cyclohexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 100mg N-Trifluormethyl 2-
- 10 (cyclohexylmethylamino)benzoesäureamid.

15

20

25

30

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der Zwischenprodukte, die bevorzugt zur Herstellung der erfindungsgemässen Verbindungen verwendet werden können.

5

Herstellung der Zwischenprodukte

Ethyl-4,4-(ethylendioxy)cyclohexancarboxylat wird nach J.org.Chem., 62, 5288, 1997, hergestellt.

10

A. 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd

214mg (1mMol) Ethyl-4,4-(ethylendioxy)cyclohexancarboxylat werden in 15ml Toluol unter Argon und Feuchtigkeitsausschluss auf -78°C gekühlt und tropfenweise mit 0,85ml einer 1,2molaren Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAH) in Toluol versetzt. Nach 15min Rühren bei dieser Temperatur wird mit ca 10ml einer gesättigten Ammoniumchloridlösung versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt, mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Man erhält 148mg (85%d.Th.) an 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd.

20

In analoger Verfahrensweise werden hergestellt:

Tetrahydropyranyl-4-carbaldehyd

25

N-Benzylpiperidin-4-carbaldehyd

N-BOC-4-formylpiperidin

(Nach Org.Prep.Proc.Int. 32, 96,2000 hergestellt)

30

B. 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäuremethylester

334mg (2,21mMol) Anthranilsäuremethylester werden in 18,4ml absolutem Methanol gelöst und mit 600mg (3,53mMol) 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd sowie 0,18ml Eisessig versetzt. Der Ansatz

wird 24 h bei raumtemperatur gerührt, mit 22mg (3,53mMol) Natriumcyanoborhydrid versetzt und nochmals 24h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann mit verdünnter Natriumhydrogencarbonatlösung versetzt und dreimal
5 mit je 30ml Essigester ausgeschüttet. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=8:2 als Elutionsmittel chromatographiert. Man erhält 251mg (27,2% d.Th.) an 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexylmethyl)aminobenzoessäure-methylester.

10

In analoger Verfahrensweiseweise werden hergestellt:

6-Fluor-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester

2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester

15

2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester

C. N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester

20 1g (6,4mMol) Piperidin-4-carbonsäureethylester werden in 10ml absolutem Ethanol mit 0,75ml (6,4mMol) Benzylchlorid und 1,52g (11mMol) Kaliumcarbonat versetzt. Der Ansatz wird 30h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird dann in Essigester/ wasser verteilt. Die vereinigte organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingeeengt. Der Rückstand wird über Kieselgel
25 mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert Man erhält 991mg (64%d.Th.) an N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester.

D. 2-Cyclohexylmethylaminonicotinsäureethylester

30 391mg (2mMol) 2-Carboxyethyliminoessigsäureethylesterhydrochlorid (hergestellt nach Het. 1996, 43 (9), 1981) werden in 5ml Ethanol mit 226mg (2mMol) Cyclohexylmethylamin versetzt. Nach 10min setzt eine Trübung ein. Anschliessend werden 0,48ml (2mMol) Malonaldehyddiethylacetal zugesetzt und der Ansatz 4h zum Rückfluss erhitzt. Der Ansatz wird eingeeengt. Der Rückstand

wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel chromatographiert
Man erhält 150mg 2-Cyclohexylmethylaminonicotinsäureethylester.

5 E. N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid

815mg (5mMol) Isatosäureanhydrid werden in 15ml N,N-Dimethylacetamid gelöst
und unter Schutzgas und Feuchtigkeitsausschluß mit 220mg (5,5mMol)
Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl) versetzt. Es wird 1h auf 60°C
10 erwärmt. Nach Abkühlen werden 885mg (5mMol) Cyclohexylmethylbromid
hinzugefügt und der Ansatz 4h auf 60°C erwärmt. Es wird dann mit Wasser auf
60ml verdünnt und dreimal mit Essigester ausgeschüttelt. Die vereinigte
organische Phase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet, filtriert und eingengt.
Der Rückstand wird über Kieselgel mit Hexan:Essigester=1:1 als Elutionsmittel
15 chromatographiert Man erhält 300mg N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid.

Soweit die Herstellung der Zwischenverbindungen nicht beschrieben wird, sind
diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen
20 Verfahren herstellbar.

Die beschriebenen Zwischenverbindungen sind besonders zur Herstellung der
erfindungsgemäßen Anthranylamide geeignet.

25 Die Zwischenverbindungen sind somit ebenfalls Gegenstand der vorliegenden
Erfindung.

Die Zwischenverbindungen sind teilweise selbst aktiv und können somit ebenfalls
zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,
30 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne
Nephrosklerose, thrombotische mikroangiopathische Syndrome, Transplantations-
abstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,

mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose und Verletzungen des Nervengewebes zum Einsatz kommen.

- 5 Ferner kann mit den erfindungsgemäßen Zwischenverbindungen ebenfalls die Ascites-Bildung bei Patienten unterdrückt werden. Ebenso lassen sich VEGF bedingte Ödeme unterdrücken.

Die nachfolgenden Anwendungsbeispiele erläutern die biologische Wirkung und Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne diese auf die Beispiele zu beschränken.

5

Für die Versuche benötigte Lösungen

Stammlösungen

Stammlösung A: 3mM ATP in Wasser pH 7,0 (-70°C)

Stammlösung B: g-33P-ATP 1mCi/ 100µl

10 Stammlösung C: poly-(Glu4Tyr) 10mg/ ml in Wasser

Lösung für Verdünnungen

Substratlösemittel: 10mM DTT, 10 mM Manganchlorid, 100 mM Magnesiumchlorid

Enzymlösung: 120 mM Tris/ HCl, pH 7,5, 10 µM Natriumvanadiumoxid

15

Anwendungsbeispiel 1

20 Hemmung der KDR- und FLT-1 Kinaseaktivität in Gegenwart der erfindungsgemäßen Verbindungen

In einer spitz zulaufenden Mikrotiterplatte (ohne Proteinbindung) werden 10 µl Substratmix (10µl Vol ATP Stammlösung A + 25µCi g-33P-ATP (ca. 2,5 µl der Stammlösung B) + 30µl poly-(Glu4Tyr) Stammlösung C + 1,21ml Substratlösemittel), 10 µl Hemmstofflösung (Substanzen entsprechend den Verdünnungen, als Kontrolle 3% DMSO in Substratlösemittel) und 10 µl Enzymlösung (11,25µg Enzymstammlösung (KDR oder FLT-1 Kinase) werden bei 4°C in 1,25ml Enzymlösung verdünnt) gegeben. Es wird gründlich durchgemischt und bei 10 Minuten Raumtemperatur inkubiert. Anschließend gibt man 10µl Stop-Lösung (250mM EDTA, pH 7,0) zu, mischt und überträgt 10 µl der Lösung auf einen P 81 Phosphozellulosefilter. Anschließend wird mehrfach in 0,1M Phosphorsäure gewaschen. Das Filterpapier wird getrocknet, mit Meltilex beschichtet und im Microbetazähler gemessen.

30

Die IC₅₀-Werte bestimmen sich aus der Inhibitorkonzentration, die notwendig ist, um den Phosphateinbau auf 50% des ungehemmten Einbaus nach Abzug des Leerwertes (EDTA gestoppte Reaktion) zu hemmen.

5

Die Ergebnisse der Kinase-Inhibition IC₅₀ in μM sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Beispiel-Nr.	VEGFR I (FLT)	VEGFR II (KDR)
1.1		0,05
2.0		0,02

10

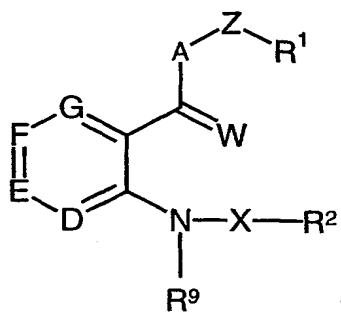
KH= keine Hemmung

15

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

5



in der

A

für die Gruppe =NR⁷ steht,

10

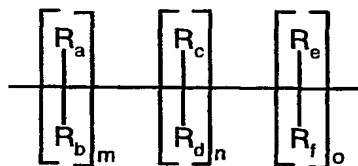
W

für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome
oder die Gruppe =NR⁸ steht,

Z

für eine Bindung, die Gruppe =NR¹⁰ oder =N-,
verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder
die Gruppe

15



steht,

m, n und o

für 0 – 3 stehen,

R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_funabhängig voneinander für Wasserstoff, Fluor,
C₁₋₄ Alkyl oder die Gruppe =NR¹¹ stehen und/ oder
R_a und/ oder R_b mit R_c und/ oder R_d oder R_c mit
und/ oder R_f eine Bindung bilden können, oder bis
zu zwei der Reste R_a-R_f eine Brücke mit je bis zu
C-Atomen zu R¹ oder zu R⁷ schließen können,

20

R_e

25

5	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl; und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes C ₃₋₁₀ -Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
15	X R ²	für C ₁₋₆ -Alkyl steht, unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Acyl, Amino, C ₁₋₆ -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C ₃₋₁₀ Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
20	D E F G	N oder C-R ³ , N oder C-R ⁴ , N oder C-R ⁵ und N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
25	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
30	R ⁷ R ⁸ , R ⁹ , R ¹⁰ und R ¹¹ R ¹² und R ¹³	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht oder mit R _a -R _f von Z oder zu R ¹ eine Brücke mit bis zu 3 Ringgliedern bildet, für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl stehen, für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1,
in der

5	A	für die Gruppe $=NR^7$ steht,
	W	für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe $=NR^8$ steht,
	Z	für eine Bindung steht,
10	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ - Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes verzweigtes oder unverzweigtes C ₁₋₁₂ -Alkyl oder C ₂₋₁₂ -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, C ₁₋₆ - Alkyl und/ oder NR ¹² R ¹³ substituiertes C ₃₋₁₀ - Cycloalkyl oder C ₃₋₁₀ -Cycloalkenyl; oder
15		gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, Hydroxy, C ₁₋₆ -Alkyloxy, Aralkyloxy, C ₁₋₆ -Alkyl und/ oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
20	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Acyl, Amino, C ₁₋₆ -Carboxyalkylamino und/ oder Hydroxy substituierte C ₃₋₁₀ Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
25	D	N oder C-R ³ ,
	E	N oder C-R ⁴ ,
	F	N oder C-R ⁵ und
30	G	N oder C-R ⁶ bedeuten, wobei
	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,

- 5 R^7 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl steht,
 R^8 und R^9 für Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl stehen und
 R^{12} und R^{13} für Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten
 kann, sowie deren Isomeren und Salze.
- 10 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 und 2,
 in der
- 15 A für die Gruppe $=NR^7$ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 Z für eine Bindung steht,
 R^1 für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -
 Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes
 verzweigtes oder unverzweigtes C_{1-12} -Alkyl oder
 C_{2-12} -Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, C_{1-6} -
 Alkyl und/ oder $NR^{12}R^{13}$ substituiertes C_{3-10} -
 Cycloalkyl oder C_{3-10} -Cycloalkenyl; oder
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
 Hydroxy, C_{1-6} -Alkyloxy, Aralkyloxy, C_{1-6} -Alkyl und/
 oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes
 C_{1-6} -Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
 X für C_{1-6} -Alkyl steht,
 R^2 unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Alkoxy,
 C_{1-6} -Acyl, Amino, C_{1-6} -Carboxyalkylamino und/
 oder Hydroxy substituierte C_{3-10} Alicyclen,
 Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische
 Heterocyclen bedeutet und
 D N oder $C-R^3$,
- 20
- 25
- 30

- E N oder C-R⁴,
 F N oder C-R⁵ und
 G N oder C-R⁶ bedeuten, wobei
 5 R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes
 oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen substituiertes C₁₋₆-Alkoxy, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-
 Carboxyalkyl stehen,
 R⁷ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht,
 10 R⁹ für Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl steht und
 R¹² und R¹³ für Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl stehen oder einen Ring
 bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten
 kann, sowie deren Isomeren und Salze.
 15
4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 3,
 in der
 A für die Gruppe =NR⁷ steht,
 W für Sauerstoff steht,
 20 Z für eine Bindung steht,
 R¹ für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit
 Halogen, Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes
 verzweigtes oder unverzweigtes C₁₋₁₂-Alkyl oder
 25 C₂₋₁₂-Alkenyl; oder gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach mit Halogen Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, C₁₋₆-
 Alkyl und/ oder NR¹²R¹³ substituiertes C₃₋₁₀-
 Cycloalkyl oder C₃₋₁₀-Cycloalkenyl; oder
 gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen,
 30 Hydroxy, C₁₋₆-Alkyloxy, Aralkyloxy, C₁₋₆-Alkyl und/
 oder ein oder mehrfach mit Halogen substituiertes
 C₁₋₆-Alkyl, substituiertes Aryl oder Hetaryl steht,
 X für C₁₋₆-Alkyl steht,

5	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Acyl, Amino, C ₁₋₆ -Carboxyalkylamino und/oder Hydroxy substituierte C ₃₋₁₀ Alicyclen, Alicyclische Ketone, oder nicht aromatische Heterocyclen bedeutet und
10	D	C-R ³ ,
	E	C-R ⁴ ,
	F	C-R ⁵ und
	G	C-R ⁶ bedeuten, wobei
15	R ³ , R ⁴ , R ⁵ und R ⁶	für Wasserstoff, Halogen oder unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen substituiertes C ₁₋₆ -Alkoxy, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Carboxyalkyl stehen,
	R ⁷	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht ,
	R ⁹	für Wasserstoff oder C ₁₋₆ -Alkyl steht und
20	R ¹² und R ¹³	für Wasserstoff, C ₁₋₆ -Alkyl stehen oder einen Ring bilden, der ein weiteres Heteroatom enthalten kann, sowie deren Isomeren und Salze.

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den Ansprüchen 1 bis 4, in der

25	A	für die Gruppe =NR ⁷ steht,
	W	für Sauerstoff steht,
	Z	für eine Bindung steht,
	R ¹	für gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen und/oder Trifluormethyl substituiertes Phenyl oder
30		Isochinolinylnyl steht,
	X	für C ₁₋₆ -Alkyl steht,
	R ²	unsubstituiertes oder gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Halogen, C ₁₋₆ -Alkyl, C ₁₋₆ -Alkoxycarbonyl,

C₁₋₆-Alkylendioxy oder Phenyl substituiertes Cyclohexyl,
PiperidinyI oder Oxocyclohexyl bedeutet und
D C-R³,
5 E C-R⁴,
F C-R⁵,
G C-R⁶ bedeuten, wobei
R³, R⁴, R⁵ und R⁶ für Wasserstoff stehen und
R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen,
10 sowie deren Isomeren und Salze.

6. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von
15 Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma,
Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie,
Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis,
diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose, thrombische
mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen und
20 Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des
Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur
Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

25 7. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß den
Ansprüchen 1 bis 5.

8. Arzneimittel gemäß Anspruch 7, zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis,
30 Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma,
Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom,
Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie,
maligne Nephrosklerose, thrombische mikroangiopatische Syndrome,
Transplantationsabstoßungen und Glomerulopathie, fibrotische

Erkrankungen, wie Leberzirrhose, mesangialzellproliferative Erkrankungen, Artherosklerose, Verletzungen des Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

5

9. Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 mit geeigneten Formulierungen und Trägerstoffen.

10

10. Verwendung der Verbindungen der Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, als Inhibitoren der Tyrosinkinase KDR und FLT.

15

11. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß den Ansprüchen 1 bis 5 in Form eines pharmazeutischen Präparats für die enteral, parenterale und orale Applikation.

20

12. Zwischenverbindungen 4,4-(Ethylendioxy)cyclohexancarbaldehyd, Tetrahydropyranyl-4-carbaldehyd, N-BOC-4-formylpiperidin, N-Benzylpiperidin-4-carbaldehyd, 2-(4,4-Ethylendioxy)cyclohexyl-methylaminobenzoessäuremethylester, 6-Fluor-2-(tetrahydropyran-4-yl)methylamino-benzoessäuremethylester, 2-(Tetrahydropyran-4-yl)methylaminobenzoessäure-methylester, 2-(1-Benzylpiperidin-4-yl)methylaminobenzoessäuremethylester, N-Benzylpiperidin-4-carbonsäureethylester, 2-Cyclohexylmethylaminonicotin-säureethylester und N-Cyclohexylmethylisatosäureanhydrid zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel I.

25

30

13. Verbindungen gemäß Anspruch 12, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis, Arthritis, wie rheumatoide Arthritis, Hämangioma, Angiofibroma, Augenerkrankungen, wie diabetische Retinopathie, Neovaskulares Glaukom, Nierenerkrankungen, wie Glomerulonephritis, diabetische Nephropatie, maligne Nephrosklerose,

thrombische mikroangiopatische Syndrome, Transplantationsabstoßungen
und Glomerulopathie, fibrotische Erkrankungen, wie Leberzirrhose,
5 mesangialzellproliferative Erkrankungen, Arteriosklerose, Verletzungen des
Nervengewebes, zur Unterbindung der Ascites-Bildung und zur
Unterdrückung VEGF-bedingter Ödeme.

10

15

20

25

30

35

40

45

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 01/85671 A3

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 237/28,
C07D 217/22, 309/04, 401/12, 405/12

12169 Berlin (DE). **MENRAD, Andreas** [DE/DE]; Aller-
strasse 7, 16515 Oranienburg (DE). **ERNST, Alexander**
[DE/DE]; Ansbacher Strasse 60, 10777 Berlin (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/05168

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. Mai 2001 (07.05.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 23 484.4 9. Mai 2000 (09.05.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): **SCHERING AKTIENGESellschaft**
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13342 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU,
CZ, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

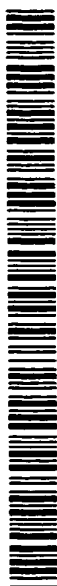
(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(88) Veröffentlichungsdatum des internationalen
Recherchenberichts: 11. April 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



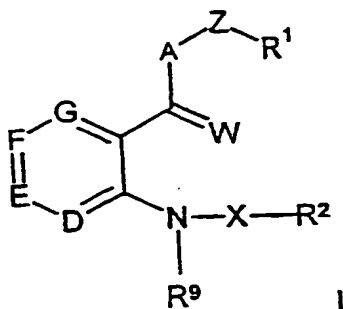
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **KRÜGER, Martin**
[DE/DE]; Heerrufer Weg 7a, 13465 Berlin (DE). **HUTH,**
Andreas [DE/DE]; Dammweg 113, 12437 Berlin (DE).
PETROV, Orlin [BG/DE]; Friedrichshaller Strasse 7b,
14199 Berlin (DE). **SEIDELMANN, Dieter** [DE/DE];
Stierstrasse 14, 12159 Berlin (DE). **THIERAUCH,**
Karl-Heinz [DE/DE]; Hochwildpfad 45, 14169 Berlin
(DE). **HABEREY, Martin** [DE/DE]; Steinstrasse 1,

(54) Title: ANTHRANYL AMIDES AND THEIR USE AS MEDICAMENTS

(54) Bezeichnung: ANTHRANYLAMIDE UND DEREN VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

WO 01/85671 A3



(57) Abstract: The invention relates to substituted anthranyl amides of general formula (I), wherein A represents the group =NR⁷, W represents oxygen, sulphur, two hydrogen atoms or the group =NR⁸ and D, E, F, G, X, Z, R¹, R², R⁷, R⁸ and R⁹ have the meanings given in the description, to their use as medicaments for treating diseases caused by persistent angiogenesis, and to their intermediate products for producing the anthranyl amides.

(57) Zusammenfassung: Es werden substituierte Anthranylamide der allgemeinen Formel (I), in der A für die Gruppe=NR⁷ steht, W für Sauerstoff, Schwefel, zwei Wasserstoffatome oder die Gruppe=NR⁸ steht, und D,E,F,G,X,Z,R¹,R²,R⁷,R⁸ und R⁹ die in der Beschreibung angegebenen Bedeutung haben, und deren Verwendung als Arzneimittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch persistente Angiogenese ausgelöst werden sowie deren Zwischenprodukte zur Herstellung der Anthranylamide beschrieben.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/05168

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07C237/28 C07D217/22 C07D309/04 C07D401/12 C07D405/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 96 09294 A (WELLCOME FOUND ; HUDSON ALAN THOMAS (GB); VILE SADIE (GB); BARRACLO) 28 March 1996 (1996-03-28) abstract; claim 1 ---	1-11
E	WO 00 39118 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ; DENNY CARL PENMAN (US); GOODSON THEODORE JUNI) 6 July 2000 (2000-07-06) examples 47,48,52,58-60,62,66,75-83,85,86,93,94,97,99 examples 103-105,112-172,181-183 ---	1-11
P,X	WO 00 27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JO) 18 May 2000 (2000-05-18) the whole document --- -/-	1-11

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 October 2001

Date of mailing of the international search report

13 Nov 2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Janus, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Patent Application No

PCT/EP 01/05168

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 00 27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL) 18 May 2000 (2000-05-18) the whole document	1-11
X	--- DATABASE REGISTRY [Online] CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002181201 RN 10315-06-7, 22065-85-6, 50675-18-8, 93245-98-8, 137076-22-3. -----	12,13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP01/05168

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1 ☐ Claims Nos. because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim nos.: 1-11 (partially)
- 2 ☒ Claims Nos. because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

See supplemental sheet ADDITIONAL MATTER PCT/ISA/210
- 3 ☐ Claims Nos. because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplemental sheet

- 1 ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims
- 2 ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
- 3 ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.
- 4 ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims: it is covered by claims Nos.

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP01/05168

Continued from box I.2

Claim nos.: 1-11 (partially)

The patent claims relate to a disproportionately large number of possible compounds, only a small number of which are supported in the description within the meaning of PCT Art.6. In the present case, the patent claims lack the appropriate support to the extent that a meaningful search covering the entire scope of protection sought seems impossible. The search therefore focussed on those parts of the patent claims that appear to be supported within the above meaning, i.e. the parts relating to the compounds of formula (I) wherein A represents the group -NH-, W represents oxygen, Z represents a bond, X represents -CH₂-, R₂ represents a tetrahydropyran-4-yl, an optionally N-substituted piperidin-4-yl or an optionally 4-substituted cyclohexyl group, R₉ represents H and D, E, F and G represent CH.

The applicant is advised that patent claims relating to inventions for which no international search has been produced cannot normally be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). As a general rule, the EPO in its capacity as the authority entrusted with the task of carrying out an international preliminary examination will not conduct a preliminary examination for subjects in respect of which no search has been provided. This also applies to cases where the patent claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or to cases where the applicant presents new patent claims in the course of the PCT Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP01/05168

The International Searching Authority has established that this international application contains multiple (groups of) inventions as follows:

1. Claim nos.: 1-11

Compounds of formula (1) and their use in medicaments.

2. Claim nos.: 12, 13

Intermediate compounds and their use for producing medicaments.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/05168

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9609294	A	28-03-1996	AU 3482495 A EP 0782570 A1 WO 9609294 A1 JP 10505600 T TR 960233 A2 ZA 9507853 A	09-04-1996 09-07-1997 28-03-1996 02-06-1998 21-06-1996 18-03-1997
WO 0039118	A	06-07-2000	AU 2055500 A EP 1140903 A1 WO 0039118 A1	31-07-2000 10-10-2001 06-07-2000
WO 0027819	A	18-05-2000	DE 19910396 A1 AU 1045400 A BR 9915553 A WO 0027819 A2 EP 1129074 A2 NO 20012245 A AU 1381100 A BR 9915210 A WO 0027820 A1 EP 1129075 A1 NO 20011894 A	07-09-2000 29-05-2000 14-08-2001 18-05-2000 05-09-2001 10-07-2001 29-05-2000 24-07-2001 18-05-2000 05-09-2001 04-07-2001
WO 0027820	A	18-05-2000	AU 1045400 A AU 1381100 A BR 9915210 A BR 9915553 A WO 0027819 A2 WO 0027820 A1 EP 1129074 A2 EP 1129075 A1 NO 20011894 A NO 20012245 A	29-05-2000 29-05-2000 24-07-2001 14-08-2001 18-05-2000 18-05-2000 05-09-2001 05-09-2001 04-07-2001 10-07-2001

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte: onales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05168

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 C07C237/28 C07D217/22 C07D309/04 C07D401/12 C07D405/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehorende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 96 09294 A (WELLCOME FOUND ; HUDSON ALAN THOMAS (GB); VILE SADIE (GB); BARRACLO) 28. März 1996 (1996-03-28) Zusammenfassung; Anspruch 1 ---	1-11
E	WO 00 39118 A (BEIGHT DOUGLAS WADE ; DENNY CARL PENMAN (US); GOODSON THEODORE JUNI) 6. Juli 2000 (2000-07-06) Beispiele 47,48,52,58-60,62,66,75-83,85,86,93,94,97,99 Beispiele 103-105,112-172,181-183 ---	1-11
P,X	WO 00 27819 A (MANLEY PAUL WILLIAM ; NOVARTIS AKTIENGESSELLSCHAFT (CH); BRUEGGEN JO) 18. Mai 2000 (2000-05-18) das ganze Dokument --- -/--	1-11



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

8 Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

25. Oktober 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

13 Nov 2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Janus, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	WO 00 27820 A (NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH ;HOFMANN FRANCESCO (CH); MANLEY PAUL) 18. Mai 2000 (2000-05-18) das ganze Dokument ---	1-11
X	DATABASE REGISTRY 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002181201 RN 10315-06-7, 22065-85-6, 50675-18-8, 93245-98-8, 137076-22-3. -----	12,13

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-11(teilweise)
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

siehe Zusatzblatt

1. ☒ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☒ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-11(teilweise)

Die geltenden Patentansprüche beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Verbindungen der Formel (I) worin A für die Gruppe -NH- steht, W für Sauerstoff steht, Z für eine Bindung steht, X für -CH₂- steht, R₂ für eine Tetrahydropyran-4-yl-, eine ggf. N-substituierte Piperidin-4-yl-, oder eine ggf. 4-substituierte Cyclohexylgruppe steht, R₉ für H steht, und D, E, F und G für CH stehen.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere (Gruppen von) Erfindungen enthält, nämlich:

1. Ansprüche: 1-11

Verbindungen der Formel (I) und deren Verwendung in Arzneimitteln.

2. Ansprüche: 12, 13

Zwischenverbindungen und deren Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln.

INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/05168

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9609294 A	28-03-1996	AU 3482495 A	09-04-1996
		EP 0782570 A1	09-07-1997
		WO 9609294 A1	28-03-1996
		JP 10505600 T	02-06-1998
		TR 960233 A2	21-06-1996
		ZA 9507853 A	18-03-1997
WO 0039118 A	06-07-2000	AU 2055500 A	31-07-2000
		EP 1140903 A1	10-10-2001
		WO 0039118 A1	06-07-2000
WO 0027819 A	18-05-2000	DE 19910396 A1	07-09-2000
		AU 1045400 A	29-05-2000
		BR 9915553 A	14-08-2001
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BR 9915210 A	24-07-2001
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		NO 20011894 A	04-07-2001
WO 0027820 A	18-05-2000	AU 1045400 A	29-05-2000
		AU 1381100 A	29-05-2000
		BR 9915210 A	24-07-2001
		BR 9915553 A	14-08-2001
		WO 0027819 A2	18-05-2000
		WO 0027820 A1	18-05-2000
		EP 1129074 A2	05-09-2001
		EP 1129075 A1	05-09-2001
		NO 20011894 A	04-07-2001
		NO 20012245 A	10-07-2001

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

